

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), czwarta przyczyna śmiertelności i umieralności na świecie charakteryzuje się przewlekłą, utrwaloną i postępującą obturacją dróg oddechowych. POChP jest chorobą wysoce heterogenną klinicznie, w jej patomechanizmie ważną rolę odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe oraz ich wzajemne interakcje. W efekcie obserwowane są istotne różnice w charakterze i przebiegu klinicznym choroby, również u pacjentów z podobnym stopniem uszkodzenia płuc ocenianym za pomocą ograniczenia przepływu powietrza w oskrzelach.

U części chorych rozwój POChP jest uwarunkowany genetycznie, aberracjami w genie SERPINA1 kodującym białko alfa-1 antytrypsynę (AAT). Najczęstszą defektywną postacią genu jest wariant Z, który różni od prawidłowego substytucją Glu342 na Lys. Ciężka homozygotyczna postać niedoboru AAT uwarunkowana genotypem PiZZ, wiąże się z wysokim ryzykiem wczesnej rozedmy płuc, zwłaszcza u palaczy. AAT jest jednym z kluczowych białek ostrej fazy w ludzkim krwioobiegu i głównym inhibitorem elastazy neutrofilowej, odgrywa więc podstawową, wiodącą rolę w ochronie płuc przed niszczącym działaniem proteaz. Z powodu braku tej osłony homozygotyczni nosiciele PiZZ pozbawieni aktywnego biologicznie białka AAT w krwioobiegu i tkankach obwodowych, są w szczególności narażeni na ryzyko rozwoju rozedmy płuc. Jednak również w tej grupie obserwowana jest znacząca heterogenność pod względem obecności i nasilenia dolegliwości, czasu od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania, a także odpowiedzi na zastosowane leczenie. Część nosicieli pozostaje bezobjawowa przez całe życie. To znaczące zróżnicowanie fenotypowe w istotny sposób utrudnia diagnostykę i opiekę medyczną nad nosicielami PiZZ. Identyfikacja biomarkera, czy też „sygnatury” biologicznej, różnicującej nosicieli PiZZ o różnym rokowaniu umożliwiłaby lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój choroby płuc, a w związku z tym jej skuteczniejsze leczenie.

W niniejszym projekcie weryfikujemy hipotezę, że różnice w osobniczym ryzyku choroby płuc w populacji nosicieli PiZZ są związane z działaniem różnych molekularnych form białka AAT i ich zróżnicowanej aktywności regulacyjnej wobec granulocytów obojętnochłonnych. Postulujemy, że polimery Z AAT (obecne bez wyjątku u wszystkich nosicieli wariantu PiZ) tworząc kompleks z krótkimi hydrofobowymi fragmentami AAT (powstającymi podczas cięcia białka AAT lub syntezowanych *de novo*) – peptydem C-terminalnym, stanowią silny prozapalny bodziec dla neutrofilów krwi obwodowej i pośrednio procesu destrukcji tkanki oddechowej, co w dłuższej perspektywie prowadzi do rozwoju choroby płuc. Uważamy więc, że fragmenty białka AAT stanowią istotny czynnik promujący szkodliwe działanie polimerów białka Z, aktywację neutrofilów i rozwój narządowych powikłań AATD w zakresie układu oddechowego.

W celu weryfikacji tej hipotezy planujemy w niniejszym projekcie wykorzystać i) neutrofile krwi obwodowej od nosicieli PiZZ i osób zdrowych, ii) wyizolowane białko Z- i M-AAT, iii) C-fragmenty białka AAT oraz iv) swoiste przeciwciała skierowane przeciwko różnym formom molekularnym AAT. Badania doświadczalne zostaną zrealizowane z zastosowaniem nowoczesnych metod analizy ekspresji genów i białek. W kolejnym etapie planujemy zweryfikować obserwacje doświadczalne dotyczące biologicznej aktywności białka Z-AAT, peptydu C-terminalnego i ich kompleksu w warunkach *in vivo* mysiego modelu odczynu zapalnego w układzie oddechowy. Zostanie również oceniona ekspresja obwodowa obu tych białek we krwi obwodowej uzyskanej od odpowiednio dobranych grup: PiZZ zdrowi, PiZZ POChP, PiMM POChP, PiMM zdrowi, w sumie 200 osób. Nasz zespół posiada wieloletnie doświadczenie w zakresie badań nad AATD, planowane badania pozwolą zweryfikować nasze dotychczasowe obserwacje, będą w istocie rozwinięciem prowadzonych wcześniej prac. Jesteśmy przekonani, że uzyskane wyniki w istotny sposób poprawią stan wiedzy na temat mechanizmów warunkujących osobnicze ryzyko choroby płuc u nosicieli PiZZ.